

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2003261439 A**

(43) Date of publication of application: **16.09.03**

(51) Int. Cl.

**A61K 9/19**  
**A61J 3/06**  
**A61K 31/495**  
**A61K 47/10**  
**A61K 47/42**  
**A61P 13/02**  
**A61P 43/00**

(21) Application number: **2002062978**

(22) Date of filing: **08.03.02**

(71) Applicant: **ASAHI KASEI CORP**

(72) Inventor: **SUGIMOTO MICHIIKO**

**(54) PREPARATION DISINTEGRATING IN ORAL CAVITY**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a preparation for the treatment of dysuria and relating diseases easily disintegrating in the oral cavity, free from disagreeable taste and suitable for administering to aged persons.

SOLUTION: This preparation is prepared by uniformly

mixing a drug with a carrier, suspending the mixture in a solvent which does not dissolve the drug, casting the suspension in a mold and freeze-drying the product. A preparation having low density and easily disintegrating in the oral cavity can be prepared by this method. The preparation is quickly disintegrated in the oral cavity without using water, free from the uncomfortable rough feeling to the tongue by disintegration and is swallowable together with saliva.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-261439

(P2003-261439A)

(43) 公開日 平成15年9月16日 (2003.9.16)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード* (参考)
A 6 1 K 9/19		A 6 1 K 9/19	4 C 0 7 6
A 6 1 J 3/06		A 6 1 J 3/06	F 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/495		A 6 1 K 31/495	
47/10		47/10	
47/42		47/42	

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-62978(P2002-62978)

(22) 出願日 平成14年3月8日 (2002.3.8)

(71) 出願人 000000033

旭化成株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 杉本 道彦

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭  
化成株式会 社内

Fターム(参考) 4C076 AA32 BB01 CC17 DD38 EE42

FF06 FF21 FF52 FF68 GG04

GG06 GG12 GG16

4C086 AA01 AA02 BC50 MA02 MA03

MA05 MA41 MA44 MA52 NA09

NA10 ZA81 ZA83 ZC41

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊製剤

(57) 【要約】

【課題】 高齢者の服用に適した、口腔内で容易に崩壊し、かつ不快な味を呈しない排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する製剤の提供。

【解決手段】 薬物に担体を加えて均一に混合後、薬物を溶解しない溶媒で混濁液とし、該混濁液を型に流し込んで、凍結乾燥により成型する。

【効果】 本発明により、製剤密度が小さい、口腔内易崩壊製剤が得られる。この製剤は特別に水を服用することなしに、口腔内で迅速に崩壊し、しかも崩壊したときの不快感となるザラツキが抑えられ、唾液とともに嚥下される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を含有する口腔内崩壊製剤。

【請求項 2】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物が難溶性であり、有効成分とする薬物に、担体を添加せしめ、該薬物が溶解しない溶媒にて該薬物を懸濁せしめ、型に流し込んで成型した後、凍結乾燥法により乾燥することにより得られる請求項 1 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 3】 難溶性である薬物が、不快な味を有する薬物であることを特徴とする請求項 2 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 4】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物が YM-905 であることを特徴とする請求項 1 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 5】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物がナフトピジルであることを特徴とする請求項 1 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 6】 該口腔内崩壊製剤が試験液に水を用いた日局崩壊試験法での崩壊時間が 30 秒以内であることを特徴とする請求項 5 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 7】 薬物であるナフトピジルの粒径が実質的に 0.4~105  $\mu\text{m}$  であり、且つ製剤中の水分が 10% 以内であることを特徴とする請求項 5 または 6 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 8】 該口腔内崩壊製剤が、ナフトピジルとゼラチンの他、担体を含んでもよいことを特徴とする請求項 5 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 9】 該口腔内崩壊製剤が、有効成分とする薬物に、担体を添加せしめ、該薬物が溶解しない溶媒にて該薬物を懸濁せしめ、型に流し込んで成型した後、乾燥することにより得られる請求項 7 または 8 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 10】 該口腔内崩壊製剤の乾燥方法が、凍結乾燥であることを特徴とする請求項 9 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 11】 薬物であるナフトピジルの含量が、口腔内崩壊製剤の 30~95% であることを特徴とする請求項 5 に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項 12】 口腔内崩壊製剤の製法であって、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物が難溶性であり、有効成分とする薬物に、担体を添加せしめ、該薬物が溶解しない溶媒にて該薬物を懸濁せしめ、型に流し込んで成型した後、凍結乾燥法により乾燥することを中心とする口腔内崩壊製剤の製法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、服用に適した排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を含有する口腔内崩壊製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物としてはアドレナリン  $\alpha$  1 受容体遮断薬などが知られている。アドレナリン  $\alpha$  1 受容体遮断薬は、本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症、または前立腺肥大に伴う排尿障害の治療薬として広く使用されている。アドレナリン  $\alpha$  1 受容体遮断薬を必要とする適応症は、慢性疾患のため、長期服用する 경우가多く、患者の生活状況に応じた、飲みやすく取り扱いやすい剤型の製剤は必要性が極めて高い。

【0003】 従来、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物として用いられる医薬品は、錠剤やカプセル剤の形態が広く用いられている。例えば、アドレナリン  $\alpha$  1 受容体遮断薬である、ナフトピジル、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシンおよび塩酸プラゾシンは、それぞれを有効成分として含有する錠剤が治療に用いられている。また、塩酸タムスロシンやウラピジルを有効成分とするカプセル剤も市販されている。

【0004】 これらの治療を必要とする患者の大多数は高齢者であり、錠剤あるいはカプセル剤が飲み込み難く、服用の際に喉等につかえる等の不快感を感じるなど、嚥下力の弱い患者が存在する。また、夜間の排尿の問題から就寝前の水分の摂取は控えなければならない患者も存在する。さらに日常生活において常に水を携帯することは困難であって、状況によっては水が入手困難となるケースもあり、従来の錠剤あるいはカプセル剤では、不便な場合もある。さらに、その他の剤型、例えば、散剤、顆粒剤では口腔内に残留し嚥下しずらく、口中に不快感が残るケースもある。また、シロップ剤では、高齢者用に好ましいとされる剤型とも考えられるが、携帯性が悪く、計量による服用は、困難性が高く、正しい量の服用が期待できない問題点もある。

【0005】 口中に含んだ時、速やかに崩壊もしくは溶解する剤型の従来技術もいくつか知られている。例えば、特開平 6-218028 号公報には、湿潤した練合物を鋳型に充填し、圧縮して成型することを中心とする湿製錠の成型方法、湿製錠の圧縮成型の前に、湿製錠の圧縮面もしくは、圧縮部表面に粉末を塗布して湿製錠の圧縮時の張り付きを防止した湿製錠の成型方法が記載されている。特開平 8-19589 号公報には、湿潤粉体を錠剤成型用の穴に充填し、湿潤粉体を張り付き防止フィルムを介して、錠剤の形に成型する錠剤製造法が記載されている。国際公開番号 WO93/12769 号公報には、医薬物質と乳糖及びマンニトールを寒天水溶液に懸濁させ、ポリプロピレン製の PTP シートの成型ポケット等に充填してゼリー状に固化させ、減圧乾燥した後、アルミ箔をシールして PTP 包装品とする口腔内崩壊性製剤が記載されている。

【0006】 国際公開番号 WO98/02185 号公報や特開平 10-182436 号公報には、糖アルコール

のエリスリトールと結晶セルロース乃至崩壊剤との圧縮により成型する方法が記載されている。これらの方法の原理は、成型時に水に濡れやすい糖アルコールのような湿潤する担体を含み、低い圧力で成型し錠剤としているため、適度の空隙率を有する多孔性の錠剤とすることを基本原理とし、また、撥水性に富む滑沢剤を従来法より低減もしくは、使用することを避け、錠剤への吸水力を向上させることにより速崩壊性の獲得を目指している。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明によって解決を目指す課題は、高齢者等の服用に適した、生活の質を確保する剤型であり、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物のための製剤技術である。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前述の問題点を解決するため、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を用いて、且つ難溶性である薬物について種々検討を行った結果、凍結乾燥により製する方法を用いることで、高含有率でも速崩壊性が得られ、且つ薬物の粒径を0.4～105 $\mu$ mとすると、ザラツキ感もなく、嚥下がスムーズであり、上述の方法ではなしえない口腔内での崩壊時間が10秒以内という製造方法を発明するに至った。すなわち、本発明は、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を含むことを特徴とする口腔内崩壊製剤である。

【0009】本発明の口腔内崩壊製剤は、特別に水を服用することなしに、口腔内で迅速に崩壊し、唾液とともに嚥下される製剤であり、舌下において吸収される舌下剤とは区別され、該有効成分自体は口腔内において実質的には吸収されないことが必要とされる。例えば、舌の上等の口腔内において、特別に水を服用することなく、早期に崩壊するものであれば特に限定されないが、例えば、30秒以内に崩壊することが好ましく、さらに好ましくは、20秒以内、特に好ましくは10秒以内、最も好ましくは5秒以内に崩壊する例が挙げられる。これらの有効成分は、実質的に唾液中では溶解せず、その後唾液とともに飲みこまれる。

【0010】しかしながら、ヒトの唾液は、個人差があり、客観的な評価とする場合には、例えば、試験液に水を用いた日本薬局方崩壊試験で崩壊時間が30秒以内が好ましく、さらに20秒以内であることがさらに好ましく、10秒以内であることが特に好ましい例として挙げられる。本発明の口腔内崩壊製剤は、固形製剤であり、水分量は通常10%以下であることが適当であるが、より好ましくは8%以下、さらに好ましくは4%以下が例示される。

【0011】本発明の口腔内崩壊製剤の形状は特に限定しないが、円盤状などの放射状の形状であれよく、サイズは指でつかみ易く、かつ口に含み易ければよく、さら

に、飲み込まないために若干大きめであることが好ましい。例えば、長径（円盤状であれば直径）7～22mmで厚みが1～8mmが適当であり、より好ましくは長径8～20mmで、厚みが1.5～6mmであり、さらに好ましくは長径9～18mmで厚みが2～5mmで例示される。

【0012】排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物としてはアドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断活性を有する薬物、コリン作動薬、ムスカリン受容体拮抗作用を有する薬物（YM-905）などが知られている。アドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断活性を有する薬物とは、アドレナリン $\alpha$ 1受容体に支配される臓器機能を抑制するもので、さらに詳しくは、前立腺のアドレナリン $\alpha$ 1受容体に対して高い親和性を示す有効なアンタゴニストであり、尿道及び前立腺に分布する交感神経の緊張を緩和することにより、前立腺及び尿道平滑筋の収縮を抑制するものである。

【0013】具体的には、例えば、ナフトピジル、タムスロシン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピジル、モキシシリト、ドキサゾシン、アルフゾシン、ウビドシン、メタゾシン、フィデクソシン、インドラゾシン、KMD-3213及びこれらの塩類等が挙げられる。本発明において特に好ましいのは、ナフトピジル、塩酸ブラゾシン、ウラピジルである。さらにナフトピジルが特に好ましい例として挙げられる。

【0014】ナフトピジルは、化学名[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]-3-(1-ナフトロキシ)プロパン-2-オールであり、また、ナフトピジルの日本における特許は特許出願公告昭60-29712に「1-[3-(ナフト-1-イル-オキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-ピペラジン誘導体の製法」として開示している。また、特公平6-2673号公報に、ナフトピジル及びその塩を用いた前立腺肥大における排尿困難治療の用途で開示している。

【0015】ナフトピジルはヒト前立腺の $\alpha$ 1受容体に対して高い親和性を示す有効なアンタゴニストであり、尿道及び前立腺に分布する交感神経の緊張を緩和することにより、前立腺及び尿道平滑筋の収縮を抑制する。またナフトピジルは多数の臨床的研究において、前立腺肥大に伴う排尿障害に対して改善作用を示すことが証明され、経口用錠剤すなわち、ナフトピジル錠として既に発売されている。ナフトピジル錠は前立腺肥大症に伴う排尿障害の成人に、ナフトピジルとして1日1回25mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔において50～75mgに漸増し、1日1回服用することが臨床的試験結果から設定されている。塩酸ブラゾシンは、化学名1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(2-フラニルカルボニル)ピペラジンヒドロクロライドである。第2回 $\alpha$ ブロッカー研究会誌P. 121, 1984, メディカル・

ジャーナル社に前立腺肥大における排尿障害治療の効果が記載されており、前立腺肥大症に伴う排尿障害の成人1日1～1.5mg（1回0.5mg 1日2～3回）より投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて1.5～6mgまで漸増し、1日2～3回服用することが設定されている。

【0016】ウラピジルは、化学名6-〔3-〔4-（ $\alpha$ -メトキシフェニル）-1-ピペラゾニル]プロピル]アミノ]-1,3-ジメチルウラシルである。泌尿器外科P.267,6(3),1993,に前立腺肥大における排尿障害治療の効果が記載されており、前立腺肥大症に伴う排尿障害の成人1日30mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて1日60～90mgまで漸増し、1日2回に服用することが設定されている。

【0017】前立腺肥大症に伴う排尿障害は、特に成人男子にみられ、その発生は40歳頃からみられ、加齢とともに増加して70歳代でピークに達し、65歳以上の高齢者においては約20%が治療の対象とされている。また、本発明において難溶性としては、15.0 $\mu$ mふるいを通過する粉末を、1000mlの精製水中に入れ、20 $\pm$ 5℃で、5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に1g未満しか溶解しないものが好ましい例として挙げられる。特に、難溶性の物質は懸濁して用いることができ、凍結乾燥し錠剤様のマトリックスを形成するには有用な性質である。

【0018】本発明のアドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断活性を有し、且つ難溶性である薬物としては、さらに、不快な味を有する薬物である場合に、その不快な味をより感じない製剤となすことが出来る点で、さらに好ましい効果を与える。不快な味としては、代表的には、苦味が例示され、例えば、ナフトピジルが代表的な例として挙げることができる。ナフトピジルに関しては1錠中の含量は25mg～75mgが好適である。

【0019】前述の薬物の粒径は、口中でのザラツキ感や、違和感等を感じ難い効果を達成するためには、例えば、薬物の実質的に全てが105 $\mu$ m以下の粒径であること、より好ましくは89 $\mu$ m以下、さらに好ましくは74 $\mu$ mである。ザラツキ感や違和感の低減の効果からすれば、特に下限は問題とされないが、特に、薬物が不快な味を有する場合には、粒径が小さすぎると問題を生ずることが確認された。

【0020】したがって、通常は0.4 $\mu$ m以上、好ましくは0.8 $\mu$ m以上、さらに好ましくは1.2 $\mu$ m以上が例示される。実質的とは、粉碎物の粒径分布を測定したときにその殆どが含まれることを意味し、例えば粉碎機の条件を適切に選択して粉碎した後に得られた粉碎物などが含まれる。また、薬物の粒子の平均粒径としては、1～40 $\mu$ mの範囲内であることが好ましく、より好ましくは3～35 $\mu$ mである、さらに好ましくは4～

30 $\mu$ mである。

【0021】薬物を前述の粒径にするためには、例えば、篩により粒径を揃える方法、メンブランフィルターにより粒径を揃える方法、また適宜の方法により粉碎する方法等が例示される。粉碎する方法や、その際に使用される粉碎機は特に限定されないが、例えば、ピンミル粉碎機、ボールミル粉碎機、ハンマーミル粉碎機の使用が好適である。運転条件等は、適宜作成される粒径を測定して決定すればよい。本発明に関する口腔内速崩製剤は、有効成分である薬剤が製剤中に含まれる量は、薬剤の重量により適宜調整すればよいが口腔内崩壊製剤の1～95%が好ましい。特に、ナフトピジルに関しては有効成分を高含有率にせしめることができ、製剤の含有率が30～95%が好ましく、より好ましくは40～95%であり、更に好ましくは50～95%で口腔内速崩剤の特徴を保持し、さらにナフトピジルの製剤が服用し易い製剤を製することが可能である。この高含有量の口腔内崩壊製剤は、後述の通り、ナフトピジルを凍結乾燥方法により調整する場合に、より容易に調製することができる。

【0022】本発明の口腔内崩壊製剤の製造方法は、製剤が上述の要件に包含されていればよく特に限定されないが、薬物に担体を加えて均一に混合し、溶媒で懸濁させた懸濁液を一定の型に流し込んで成型した後、減圧乾燥、通風乾燥またはマイクロウェーブ照射して製造される方法が挙げられる。特に、薬物に担体を加えて均一に混合し、溶媒で懸濁させた懸濁液を一定の型に流し込んで成型した後、凍結乾燥して製造される方法で調製された本発明の口腔内崩壊製剤は、製剤密度が小さい方が、口腔内での易崩壊性が達成されやすいため、製剤密度は80～300mg/mlが適当であり、より好ましくは100～280mg/mlであり、さらに好ましくは120～250mg/mlである。

【0023】また本法により調製された本発明の口腔内崩壊製剤は、崩壊時間が非常に短い製剤が調製可能であり、その崩壊時間としては、例えば30秒以内、好ましくは10秒以内、非常に好ましくは5秒以内、または2秒以内が例示される。唾液のpHは個人差や、体調によって変動が多く、中性～弱アルカリ性（pH6～7）で変動することが言われている（医学大辞典、南山堂）が、本発明の口腔内崩壊製剤は、崩壊したとき、唾液のpHでは溶解しない性質の薬物が好適である。

【0024】本発明の口腔内崩壊製剤は、排尿障害及びそれに関連する疾患への薬効が期待される薬剤であれば特に限定されない。排尿障害は尿の排出が障害される排出障害と、尿の貯留が障害される蓄尿障害に分けられる。また排尿障害に関連する疾患としては、例えば、腎不全等の腎機能障害等があげられる。また薬剤がアドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断活性薬であれば、本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症及び前立

腺肥大に伴う排尿障害等の治療、または予防剤としての用途も例示される。アドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断活性薬がナフトピジルのときには、特に、前立腺肥大に伴う排尿障害等の治療、または予防剤が例示される。

【0025】本発明の口腔内崩壊剤の製造法としては、薬物に適当な担体を加えて均一に混合し、溶媒で懸濁させた懸濁液を一定の型に流し込んで成型した後、乾燥して製造される方法が挙げられる。溶媒としては、容易に除去が可能であり、且つ薬学的に許容される物質であることが好ましく、例えば、水、エタノール、アセトン、イソプロピルアルコールが挙げられる。より好ましくは、水が好適である。本法における乾燥方法としては、好ましくは、真空凍結乾燥法が例示される。

【0026】他に乾燥方法として、減圧乾燥や通風乾燥、マイクロウエーブ照射することもできる。使用される担体としては、賦形剤、マトリックス成形助剤、若しくはその他の担体等が例示される。賦形剤としては、水に対する溶解性が高く且つ凍結乾燥後の成形状態が良好である糖類あるいは糖アルコールが適当な例として挙げられ、さらに具体的には、例えば、ブドウ糖、果糖、乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、トレハロース等が挙げられる。

【0027】マトリックスを保持するためのマトリックス成形助剤としては、例えば水溶性高分子が適当であり、ゼラチンや、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、キタンサンガム、アラビアゴム末、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、部分けん化ポリビニルアルコール、メチルセルロース、プルラン、部分 $\alpha$ 化デンプン等が挙げられる。本発明に用いるゼラチンは、牛、豚、魚由来等がありいずれも使用可能であるが、安全上の点からは魚由来のものが好ましい。

【0028】また酸性領域で加水分解処理されたAタイプ、アルカリ性領域で加水分解処理されたBタイプの何れであってよい。甘味剤としては、アスパルテム（登録商標）、サッカリン、グリチルリチン等があげられ、香料としては、レモン、オレンジ、パイナップル、ミント、メントール等があげられる。また、懸濁液の分散性の改善目的で、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油誘導体などの非イオン系界面活性剤などの界面活性剤を添加することができる。

【0029】さらに、唾液のpHは個人差や、体調によって変動が多く、中性～弱アルカリ性（pH6～7）で変動することが言われている（医学大辞典、南山堂）が、本発明の口腔内崩壊剤は、崩壊したとき唾液のpHでは溶解しない性質の薬物が好適であるため、場合によっては、グリシン、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素

カルシウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸、コハク酸、酒石酸およびクエン酸等の有機酸またはその塩類などのpH調整剤を使用することもできる。本製法には上記の担体1種もしくはそれ以上を使用することができる。

#### 【0030】

【発明の実施の形態】以下に実施例をあげて本発明を詳しく説明するがこれらは本発明を限定するものではない。

#### 【0031】

【実施例1】ナフトピジル原末を、目開き106 $\mu$ mの篩（JIS140メッシュ）を用い、振動式ふるい分器（MS-200、ITHO）でふるい分け、篩を通過したナフトピジル分級末を得た。本分級末に水を加え20%の懸濁液とし、孔径0.4 $\mu$ mのメンブランフィルター（アイソポアHT、ミリポア社製）を用いてろ過した。孔径0.4 $\mu$ mのメンブランフィルター上の残留物を取り、真空乾燥機（VOC-400D、EYELA社製）を用いて乾燥し、0.4～105 $\mu$ mナフトピジル分級末を得た。

【0032】10mlビーカーに入れた精製水5.76gにゼラチン0.14g（S-B175、ニッピ社製）とD-マンニトール0.1g（マンニットP、東和化成社製）を添加し、スターラーで攪拌しながら約50℃に加熱し溶解した。溶解後、25℃に冷却した。本溶液をスターラーで攪拌しながら、0.4～105 $\mu$ mナフトピジル分級末1gを徐々にスパーテルで添加した。スターラーで攪拌し均一に分散させながら、塩化ビニル樹脂を内膜にしたブリスターパックのポケット中に分散液350mgを手動分注機で添加した。分注後70℃で凍結後、真空凍結乾燥機（トリオマスターA04、共和真空技術社製）を用いて乾燥を行い製剤を得た。

#### 【0033】

【実施例2】ナフトピジル原末をピンミル粉碎機（63C、アルビネ社製）を用いて粉碎した。本品を、目開き75 $\mu$ mのふるい（JIS200メッシュ）を用い、振動式ふるい分器（MS-200、ITHO）でふるい分け、篩を通過したナフトピジル分級末を得た。本分級末に水を加え20%の懸濁液とし、孔径1.2 $\mu$ mのメンブランフィルター（アイソポアRT、ミリポア社製）を用いてろ過した。孔径1.2 $\mu$ mのメンブランフィルター上の残留物を取り、真空乾燥機（VOC-400D、EYELA社製）を用いて乾燥し、1.2～74 $\mu$ mナフトピジル分級末を得た。以下実施例1の方法で製剤を得た。

#### 【0034】

【比較例1】ナフトピジル原末に水を加え20%の懸濁液とし、ビーズミル粉碎機（DYNO-MILL PLOT型、Willy A. Bachofen社製）を用いて60分間粉碎した。この懸濁液を、孔径0.4 $\mu$ mのメンブランフィルター（アイソポアHT、ミリポア社製）を用いてろ過した。このろ液を孔径0.1 $\mu$ mのメン

ブランフィルター（アイソポアVC、ミリポア社製）を用いる過した。孔径0.1  $\mu\text{m}$ のメンブランフィルターメンブランフィルター上の残留物を取り、真空乾燥機（VOC-400D、EYELA社製）を用い乾燥し、0.1~0.3  $\mu\text{m}$ ナフトピジル分級末を得た。以下実施例1の方法で製剤を得た。

#### 【0035】

【比較例2】ナフトピジル原末を、目開き150  $\mu\text{m}$ のふるい（JIS100メッシュ）と目開き106  $\mu\text{m}$ のふるい（JIS140メッシュ）を用い、振動式ふるい分器（MS-200、ITOHO）でふるい分け、106~149  $\mu\text{m}$ ナフトピジル分級末を得た。以下実施例1の方法で製剤を得た。

#### 【0036】

【試験例】本発明の効果をより詳しく説明するために、実施例で得られた製剤について、下記のような錠剤特性を測定した。

日局崩壊試験による崩壊時間：日本薬局方第14改正に記載されている崩壊試験法に従い測定した。製剤6個を

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
日局崩壊時間	5秒以内	5秒以内	5秒以内	5秒以内
口腔内崩壊時間	5秒以内	5秒以内	5秒以内	5秒以内
苦味	0.1	0	1.4	0
ザラツキ感	0.1	0	0	1.7

注）0~5秒間の幅では崩壊時間は、正確性を欠くので5秒以内と表記した。

#### 【0038】

【発明の効果】以上説明したように、本発明は、口中で速に崩壊し、口中でのザラツキ感や、違和感及び苦味を

取り、試験液を水とし製剤の崩壊時間を測定した。（補助板は使用しない）

口腔内崩壊時間：健康な成人男子10名をパネラーとして選び、口腔内でかまずに、舌で軽く触れた状態で製剤が崩壊するまでの時間（秒）

味の評価：健康な成人男子10名をパネラーとして選び、製剤を服用後、口腔内でかまずに、舌で軽く触れた状態での苦味を評価した。

苦い：2ポイント、やや苦い：1ポイント、苦味を感じない：0ポイント

ザラツキ感の評価：健康な成人男子10名をパネラーとして選び、口腔内でかまずに、舌で軽く触れた状態でのザラツキ感を評価した。

ざらつく：2ポイント、ややざらつく1ポイント、ざらつき無し：0ポイント

得られた結果を平均し表1に示す。

#### 【0037】

#### 【表1】

感じることなく、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物が、唾液とともに速やかに飲みこまることができる、優れた口腔内崩壊製剤である。

フロントページの続き

(51)Int.C1.

A61P 13/02

43/00

識別記号

111

F I

A61P 13/02

43/00

ターマコード（参考）

111